

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004565

International filing date: 15 March 2005 (15.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-073322  
Filing date: 15 March 2004 (15.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 3月15日

出願番号  
Application Number: 特願2004-073322

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号  
The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

出願人  
Applicant(s): 協和醸酵工業株式会社

2005年 4月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 H15-2364Y1  
【提出日】 平成16年 3月15日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/517  
C07D239/72  
C07D239/84

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 中里 宜資

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 协和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 新井 恵理

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 倉澤 真理子

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 布施 英一

【特許出願人】  
【識別番号】 000001029  
【氏名又は名称】 協和醸酵工業株式会社  
【代表者】 松田 譲

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 008187  
【納付金額】 21,000円

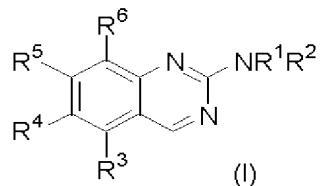
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すが、同時に水素原子にはならず、

R<sup>6</sup>はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一または異なって水素原子、メチルまたはエチルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>がメチルまたはエチルである請求項1記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項1～3のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換のピリジルである請求項1～3のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換のアリールである請求項1～3のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換のフェニルである請求項1～3のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】

R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基である請求項1～3のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】

R<sup>5</sup>がカルボキシで置換された低級アルキル、カルボキシで置換された低級アルケニル、カルボキシで置換されたアリール、カルボキシで置換された芳香族複素環基またはカルボキシで置換された脂環式複素環基である請求項1～8のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 10】

$R^5$ がカルボキシで置換された低級アルキルである請求項1～8のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項11】

$R^5$ がカルボキシで置換されたアリールである請求項1～8のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項12】

$R^5$ がカルボキシで置換されたフェニルである請求項1～8のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項13】

$R^5$ がカルボキシで置換された芳香族複素環基である請求項1～8のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項14】

$R^5$ がカルボキシで置換された脂環式複素環基である請求項1～8のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項15】

$R^5$ がカルボキシメチルで置換された脂環式複素環基である請求項1～8のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項16】

$R^6$ が置換もしくは非置換の低級アルコキシである請求項1～15のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項17】

$R^6$ がメトキシである請求項1～15のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項18】

請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項19】

請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ(PDE)-IV阻害剤。

【請求項20】

請求項1～17のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ(PDE)-IVの機能に関与する疾患の予防及び／または治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】2-アミノキナゾリン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホジエステラーゼ（PDE）-IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、多くのホルモンや神経伝達物質が、細胞内二次メッセンジャーであるアデノシン $3',5'$ -サイクリックモノホスフェート（cAMP）またはグアノシン $3',5'$ -サイクリックモノホスフェート（cGMP）の濃度を上昇させることによりその作用を発現することが知られている。cAMP及びcGMPの細胞内濃度は、その生成と分解により制御されており、これらの分解は、PDEによって行われる。従って、PDEを阻害することは、これら細胞内二次メッセンジャーの濃度を上昇させることになる。PDEには現在までに8種のアイソザイムが存在することが明らかにされており、アイソザイム選択的なPDE阻害剤は、そのアイソザイムの生理的意義及び生体内の分布に基づく薬理的效果を発揮するものと期待される【トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス（Trends in Pharmacological Science）】、1990年、第11巻、p.150；同、1991年、第12巻、p.19；バイオケミカル&バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochemical & Biophysical Research Communications）】、1998年、第250巻、p.751】。

【0003】

炎症性白血球細胞の細胞内cAMP濃度を上昇させると、その活性化を抑制できることが知られている。白血球細胞の活性化は、腫瘍壞死因子（TNF $\alpha$ ）をはじめとした炎症性サイトカインの分泌、細胞間粘着分子（ICAM）等の細胞接着分子の発現とそれに引き続く細胞浸潤を招く【ジャーナル・オブ・モレキュラー・アンド・セルラー・カルジオロジー（Journal of Molecular and Cellular Cardiology）】、1989年、第12巻（Suppl. II）、S61】。

【0004】

気管平滑筋細胞内のcAMP濃度を上昇させると、その収縮を抑制できることが知られている【ティー・ジェイ・トーフィー・イン・ディレクションズ・フォー・ニュー・アンチアスマ・ドラッグス（T. J. Torphy in Directions for New Anti-Asthma Drugs）、エス・アール・オドーネル（S. R. O'Donell）ら著、1988年、p.37、ビルクハウゼ出版（Birkhauser-Verlag）】。気管平滑筋の収縮は、気管支喘息の主たる病態である。また心筋虚血等の虚血再灌流臓器障害では、病変部に好中球等の炎症性白血球細胞の浸潤が認められる。これら炎症性細胞や気管平滑筋細胞では、主としてPDE-IVがcAMPの分解に関与することが明らかになっている。従って、PDE-IV選択的な阻害剤は、炎症性疾患や気道閉塞性疾患、虚血性疾患等に対し予防及び／または治療効果を有することが期待できる。

【0005】

PDE-IV阻害剤は、cAMP上昇を伴うことにより、TNF $\alpha$ 、インターロイキン（IL）-8等の炎症性サイトカインの分泌を抑制することから、これら炎症性サイトカインにより伝播される炎症反応等の進展・遷延化を防止しうることが期待される。例えは、TNF $\alpha$ は、筋肉及び脂肪細胞のインシュリン受容体のリン酸化機構を低下させ、インシュリン抵抗性糖尿病の一因となることが報告されている【ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（Journal of Clinical Investigation）】、1994年、第94巻、p.1543】。同様に、TNF $\alpha$ がリウマチ、多発性硬化症、クローン病等の自己免疫疾患の発症進展に関与しており、それらの疾患にPDE-IV阻害剤が有効である可能性が示唆されている【ネイチャー・メディシン（Nature Medicine）】、1995年、第1巻、p.211；同、1995年、第1巻、p.244】。

【0006】

また、透析後や癌患者の疲労感に対するTNF $\alpha$ の関与が報告されている【インターナシ

ヨナル・ジャーナル・オブ・アーティフィシャル・オーガンズ (International Journal of Artificial Organs)、1998年、第21巻、p. 83；オンコロジー・ナーシング・フォーラム (Oncology Nursing Forum)、1992年、第19巻、p. 419】。従って、PDE-IV阻害剤は、疲労、倦怠等の改善に有効であることが期待できる。

#### 【0007】

PDE-IV阻害剤が、骨粗鬆症の動物モデルである、癌性骨減少モデル、座骨神経切除モデル及び卵巣摘出モデルにおいて、治療効果を示し、骨粗鬆症治療薬となる可能性が示唆されている【ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Japanese Journal of Pharmacology)、1999年、第79巻、p. 477】。

尿管の弛緩は、結石の排出を促進することが知られているが、PDE-IV阻害剤は、尿管の蠕動運動を抑制することから、尿路結石の予防及び／または治療に有効である可能性が示唆されている【ジャーナル・オブ・ウロロジー (Journal of Urology)、1998年、第160巻、p. 920】。

#### 【0008】

一方、2-アミノキナゾリン誘導体を含む降圧剤（特許文献1参照）、PDE阻害剤（特許文献2参照）、PDE-IV阻害剤（特許文献3参照）、セリン／スレオニンプロテインキナーゼ調整剤（特許文献4参照）、抗菌剤（特許文献5参照）、ニューロペプチドリガンド（特許文献6参照）、現像液組成物（特許文献7参照）等が知られている。

【特許文献1】特開昭39-25050号公報

【特許文献2】国際公開第93/07124号パンフレット

【特許文献3】国際公開第98/22460号パンフレット

【特許文献4】国際公開第98/50370号パンフレット

【特許文献5】米国特許第6156758号明細書

【特許文献6】国際公開第03/26667号パンフレット

【特許文献7】特開平6-324437号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明の目的は、PDE-IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

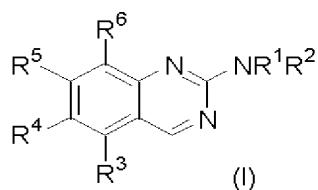
#### 【0010】

本発明は、以下の(1)～(20)に関する。

(1) 式(1)

#### 【0011】

#### 【化2】



#### 【0012】

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換

の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すが、同時に水素原子にはならず、

$R^6$ はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(2)  $R^1$ 及び $R^2$ が同一または異なって水素原子、メチルまたはエチルである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(3)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチルまたはエチルである前記(1)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(4)  $R^3$ が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である前記(1)～(3)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(5)  $R^3$ が置換もしくは非置換のピリジルである前記(1)～(3)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(6)  $R^3$ が置換もしくは非置換のアリールである前記(1)～(3)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(7)  $R^3$ が置換もしくは非置換のフェニルである前記(1)～(3)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(8)  $R^3$ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基である前記(1)～(3)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(9)  $R^5$ がカルボキシで置換された低級アルキル、カルボキシで置換された低級アルケニル、カルボキシで置換されたアリール、カルボキシで置換された芳香族複素環基またはカルボキシで置換された脂環式複素環基である前記(1)～(8)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(10)  $R^5$ がカルボキシで置換された低級アルキルである前記(1)～(8)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(11)  $R^5$ がカルボキシで置換されたアリールである前記(1)～(8)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(12)  $R^5$ がカルボキシで置換されたフェニルである前記(1)～(8)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(13)  $R^5$ がカルボキシで置換された芳香族複素環基である前記(1)～(8)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(14)  $R^5$ がカルボキシで置換された脂環式複素環基である前記(1)～(8)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(15)  $R^5$ がカルボキシメチルで置換された脂環式複素環基である前記(1)～(8)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(16)  $R^6$ が置換もしくは非置換の低級アルコキシである前記(1)～(15)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(17)  $R^6$ がメトキシである前記(1)～(15)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(18) 前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(19) 前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE-IV阻害剤。

(20) 前記(1)～(17)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するPDE-IVの機能に関与する疾患の予防及び/または治療剤。

## 【発明の効果】

### 【0013】

本発明により、PDE-IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等が提供される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

### 【0014】

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)の各基の定義において、

- (i) ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。
- (ii) 低級アルキル及び低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば炭素数1～10の、直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の、またはこれらの組み合わせからなるアルキルが挙げられ、より具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、ネオベンチル、シクロベンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ヘプチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチル、オクチル、シクロオクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。
- (iii) シクロアルキルは前記低級アルキル(ii)のうち、環状のものを表す。
- (iv) 低級アルケニルとしては、例えば炭素数2～10の直鎖状、分枝鎖状もしくは環状の、またはこれらの組み合わせからなるアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、2-(1-シクロヘキセニル)エチル、6-オクテニル、2,6-オクタジエニル、9-デセニル等が挙げられる。
- (v) シクロアルケニルは前記低級アルケニル(iv)のうち、環状のものを表す。
- (vi) アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。
- (vii) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはピリジル、ピリドニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、フラザニル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ブリニル、アクリジニル、カルバゾリル等が挙げられる。
- (viii) 脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。
- (ix) 置換低級アルキル、置換シクロアルキル、置換低級アルケニル、置換シクロアルケニル、置換低級アルコキシ、置換アリール、置換芳香族複素環基及び置換脂環式複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、メルカプト、スルホ、シアノ、カルボキシ、メチレンジオキシ、カルバモイル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルコキカルボニル、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルチオ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、芳香族複素環基、脂環式複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のハ

ロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキル(該置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のモノまたはジ低級アルキルアミノ(該置換モノまたはジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ等が挙げられる)等が挙げられる。なお、置換アリール、置換芳香族複素環基及び置換脂環式複素環基における置換基は、上記の置換基に加え置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、芳香族複素環基、脂環式複素環基等が挙げられる)であってもよい。

#### 【0015】

ここで、ハロゲン、低級アルキル及び低級アルコキシの低級アルキル部分、低級アルケニル、アリール、芳香族複素環基及び脂環式複素環基はそれぞれ前記ハロゲン(i)、低級アルキル及び低級アルコキシの低級アルキル部分(ii)、低級アルケニル(iv)、アリール(vi)、芳香族複素環基(vii)及び脂環式複素環基(viii)と同義である。

低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、モノまたはジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル及び低級アルキルチオの低級アルキル部分は、前記低級アルキル(ii)と同義である。なお、ジ低級アルキルアミノ及びジ低級アルキルカルバモイルにおける2つの低級アルキル部分は、それ同一でも異なっていてもよい。

#### 【0016】

低級アルキニルとしては、例えば炭素数3～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキニルが挙げられ、より具体的にはプロパルギル、3-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等が挙げられる。

低級アルカノイルとしては、例えば炭素数1～8の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイルが挙げられ、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が挙げられる。

#### 【0017】

アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ及びアロイルのアリール部分は、前記アリール(vi)と同義である。

アラルキル及びアラルキルオキシのアルキレン部分は、前記低級アルキル(ii)の定義のうちの直鎖状または分枝鎖状の低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

#### 【0018】

化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば薬理学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等が挙げられる。薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

#### 【0019】

化合物(I)の中には種々の立体異性体、位置異性体、互変異性体等が存在し得るもの

がある。本発明はこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で通常用いられる方法、例えは、官能基の保護、脱保護【例えは、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)、1999年等参照】等の手段に付すことにより容易に製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法

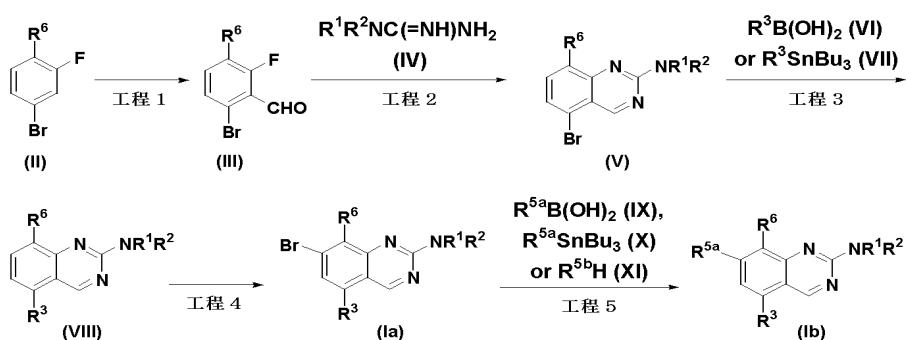
化合物(I)は、例えは以下の製造法1～6に記載の反応工程に従って得ることができる。なお、以下の製造法及び表におけるMe、Et及びBuは、それぞれメチル、エチル及びブチルを表す。

製造法1

化合物(I)のうち、R<sup>4</sup>が水素原子であり、R<sup>5</sup>がR<sup>5a</sup>(式中、R<sup>5a</sup>は置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)である化合物(Ib)は、例えは以下に示す製造法1によって得ることができる。

【0020】

【化3】



【0021】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5a</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>5b</sup>は置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)

工程1

化合物(III)は、化合物(II)を溶媒中、1～5当量の塩基存在下、1～20当量のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)と反応させることにより得ることができる。

【0022】

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えはテトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン等を用いることができ、好ましくはTHFを用いることができる。

塩基としてはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウム(ビストリメチルシリル)アミド等を用いることができ、好ましくはLDAを用いることができる。

【0023】

反応は-78～0℃の間の温度、好ましくは-78℃において、5分から48時間程度で完了する。

化合物(II)は市販品として、または4-ブロモ-2-フルオロフェノール(市販品)より、公知のヒドロキシのアルキル化法【例えは、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition)】

、グリーン (T.W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) 、145頁 (1999年) 等参照】もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

### 工程2

本工程は公知の方法【例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry) 、34巻、385頁 (1997年) 参照】またはそれに準じた方法で行うことができる。

#### 【0024】

化合物 (V) は、化合物 (III) を溶媒中、1~20当量の塩基存在下、1~20当量の化合物 (IV) と反応させることにより得ることができる。

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばN,N-ジメチルアセトアミド (DMA) 、DMF、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等を用いることができ、好ましくはDMAを用いることができる。

#### 【0025】

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等を用いることができ、好ましくは炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを用いることができる。

反応は室温から180 °Cの間の温度、好ましくは160 °Cにおいて、5分から48時間程度で完了する。

#### 【0026】

化合物 (IV) は市販品として、または公知の方法【例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 、57巻、2497頁 (1992年) 参照】もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

### 工程3

化合物 (VIII) は、化合物 (V) を溶媒中、0.1~10当量の塩基及び0.001~1当量のパラジウム触媒存在下、1~20当量の化合物 (VI) または (VII) と反応させることにより得ることができる。

#### 【0027】

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMA、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくは水とジオキサンの1対2混合液を用いることができる。

#### 【0028】

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 、ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができ、好ましくは炭酸ナトリウムを用いることができる。なお、化合物 (VII) を用いる場合は、塩基を用いなくてもよい。

#### 【0029】

パラジウム触媒としては、パラジウム源として例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム及びそのクロロホルム付加物等を用いることができ、配位子としては、例えばトリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、0-トリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-(ビスジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ジ-tert-ブチルジフェニルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフ

エニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル等を用いることができ、これらをパラジウムに対して1～10当量用いるのが好ましい。なお、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1：1付加物等の、反応を行うのに適切な配位子が予めパラジウムに配位した市販試薬を用いることもできる。

#### 【0030】

反応は、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは100℃において、5分から48時間程度で完了する。

化合物(VI)及び化合物(VII)は市販品として、または公知の方法【例えば、新実験化学講座、12巻、日本化学会(1978年)等参照】もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 工程4

化合物(Ia)は、化合物(VIII)を溶媒中、1～20当量の臭素と反応させることにより得ることができる。

#### 【0031】

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えば酢酸、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン、THF、酢酸エチル等を用いることができ、好ましくは酢酸を用いることができる。

反応は0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは60℃において5分から48時間程度で完了する。

#### 【0032】

臭素の代わりに例えば、N-ブロモコハク酸イミド、ピロリドントリプロミド、臭化第一銅またはピリジニウムトリプロミド等を用い、それぞれの試薬に適した反応溶媒を用いて実施することもできる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジメトキシエタン、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

#### 工程5

化合物(Ib)は、化合物(Ia)と化合物(IX)もしくは化合物(X)を用い、工程3と同様の反応を行うか、または同様の条件下で化合物(Ia)を化合物(XI)と反応させることにより得ることができる。

#### 【0033】

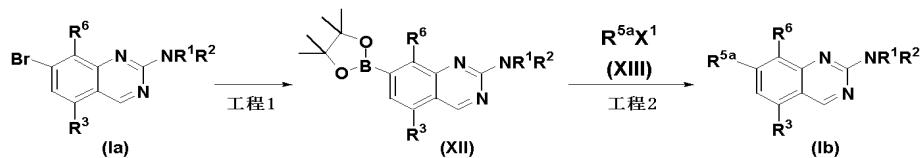
化合物(IX)及び化合物(X)は市販品として、または公知の方法【例えば、新実験化学講座、12巻、日本化学会(1978年)等参照】もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 製造法2

化合物(Ib)は、例えば以下に示す製造法2によっても得ることができる。

#### 【0034】

##### 【化4】



#### 【0035】

(式中、X<sup>1</sup>は、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の有機合成化学で通常用いられる脱離基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5a</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義である)

## 工程1

化合物(XII)は、化合物(Ia)とビス(ピナコレート)ジボロン(市販品)を用い、製造法1の工程3と同様の反応を行うことにより得ることができる。

## 工程2

化合物(Ib)は、化合物(Ia)と化合物(XIII)を用い、製造法1の工程3と同様の反応を行うことにより得ることができる。

### 【0036】

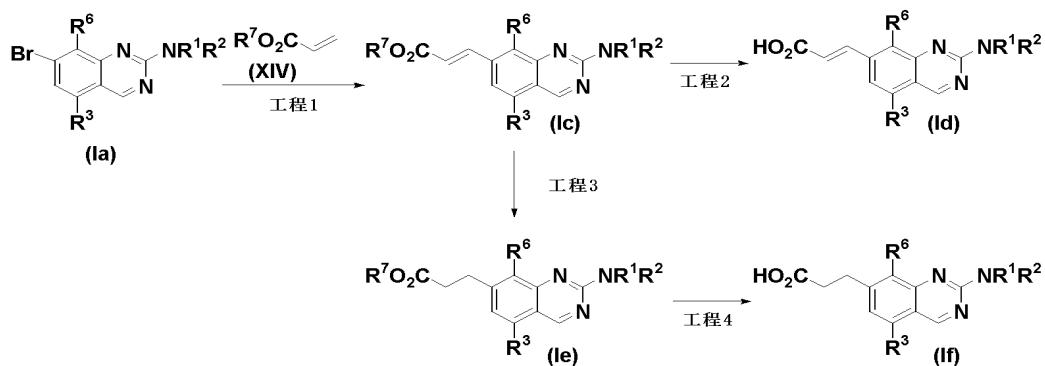
化合物(XIII)は市販品として、または公知の方法【例えば、新実験化学講座、14巻、日本化学会(1978年)等参照】もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

## 製造法3

化合物(I)のうち、R<sup>4</sup>が水素原子であり、R<sup>5</sup>が2-カルボキシエテニルである化合物(Id)、及びR<sup>4</sup>が水素原子であり、R<sup>5</sup>が2-カルボキシエチルである化合物(Ii)は、例えは以下に示す製造法3によって得ることができる。

### 【0037】

#### 【化5】



### 【0038】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>7</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)

## 工程1

化合物(Ic)は、化合物(Ia)を溶媒中、0.1～10当量の塩基及び0.001～1当量のパラジウム触媒存在下、1～20当量の化合物(XIV)と反応させることにより得ることができる。

### 【0039】

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えはアセトニトリル、1,2-ジクロロエタン、DMA、DMF、DMSO、ジオキサン、THF、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミンを用いることができる。

### 【0040】

パラジウム触媒としては、パラジウム源として例えは酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム及びそのクロロホルム付加物等を用いることができ、配位子としては、例えはトリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、0-トリルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフ

イノ)エタン、1,3-(ビスジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ジ-tert-ブチルジフェニルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル等を用いることができ、これらをパラジウムに対して1~10当量用いるのが好ましい。なお、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物等の、反応を行うのに適切な配位子が予めパラジウムに配位した市販試薬を用いることもできる。

#### 【0041】

反応は、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは100℃において、5分から48時間程度で完了する。

化合物(XIV)は市販品として、または公知の方法【例えば、新実験化学講座、12巻、日本化学会(1978年)等参照】もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

#### 工程2

化合物(Id)は、化合物(Ic)を無溶媒もしくは溶媒中、1~200当量の塩基、もしくは触媒量~200当量の酸を反応させることにより、得ることができる。

#### 【0042】

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、DMF、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくは水とメタノールの1対4混合液を用いることができる。

#### 【0043】

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等を用いることができ、好ましくは水酸化リチウムを用いることができる。

酸としては塩酸、硫酸、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素等を用いることができ、好ましくはトリフルオロ酢酸を用いることができる。

#### 【0044】

反応は、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において、5分から48時間程度で完了する。

#### 工程3

化合物(Ie)は、化合物(Ic)を接触還元反応に付すことにより得ることができる。

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル、THF、ジオキサン、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくはエタノールを用いることができる。

#### 【0045】

接触還元反応の条件としては、触媒量から過剰量の例えはパラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等の接触還元反応に通常用いられる触媒の存在下、常圧から50000kPaの水素圧下または1~200当量のギ酸、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、トリエチルシラン等の水素供与体の存在下、必要に応じ1~200当量のアンモニア、酢酸、塩酸、硫酸等を添加するといった条件を挙げることができ、好ましくは10重量%のパラジウム炭素存在下、常圧の水素圧下といった条件を用いることができる。

#### 【0046】

反応は、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において、5分から48時間程度で完了する。

また化合物(Ie)は、化合物(Ic)を溶媒中、1~200当量の還元剤を反応させることによっても、得ることができる。

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、酢酸、酢酸エチル、THF、ジオキサン等を用いることができ、好ましくはメタノールを用いることができる。

【0047】

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ナトリウム/塩化ニッケル、水素化ナトリウム/塩化コバルト、水素化シアノホウ素ナトリウム等を用いることができ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

反応は、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温において、5分から48時間程度で完了する。

工程4

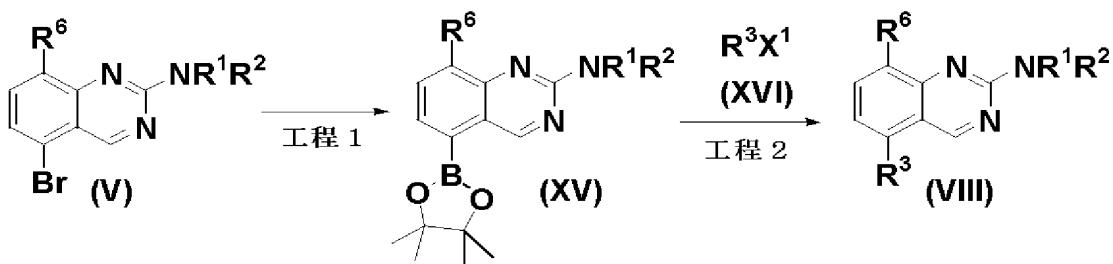
化合物(VII)は、化合物(Ie)を用い、製造法3の工程2と同様の反応を行うことにより得ることができる。

製造法4

化合物(VIII)は、例えば以下に示す製造法4によっても得ることができる。

【0048】

【化6】



【0049】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>及びX<sup>1</sup>はそれぞれ前記と同義である)

工程1

化合物(XV)は、化合物(V)及びビス(ピナコレート)ジボロン(市販品)を用い、製造法1の工程3と同様の反応を行うことにより得ることができる。

工程2

化合物(VIII)は、化合物(XV)及び化合物(XVI)を用い、製造法1の工程3と同様の反応を行うことにより得ることができる。

【0050】

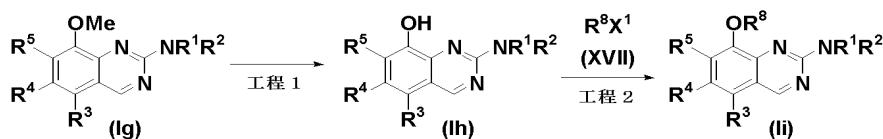
化合物(XVI)は市販品として、または公知の方法【例えば、新実験化学講座、14巻、日本化学会(1978年)等参照】もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

製造法5

化合物(I)のうち、R<sup>6</sup>がOR<sup>8</sup>(式中、R<sup>8</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)である化合物(Ii)は、例えば以下に示す製造法5によって得ることができる。

【0051】

【化7】



【0052】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>及びX<sup>1</sup>はそれぞれ前記と同義である)

工程1

化合物(Ih)は、化合物(Ig)を有機合成化学で通常用いられるアリールメチルエーテ

ルの脱メチル化反応の条件【例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.)、249頁 (1999年) 等に記載の方法またはそれに準じた方法】に付すことにより得ることができる。

#### 【0053】

化合物 (Ig) は製造法1～3に記載の方法またはそれに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物 (Ii) は、化合物 (Ih) を溶媒中、1～20当量の塩基存在下、1～20当量の化合物 (XVII) と反応させることにより得ることができる。

#### 【0054】

溶媒は反応に不活性なものであればいずれでも良く、特に限定されるものではないが、例えばジメトキシエタン、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはTHFまたはDMFを用いることができる。

#### 【0055】

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等を用いることができ、好ましくは水素化ナトリウムを用いることができる。

化合物 (XVII) は市販品として、または公知の方法【例えば、新実験化学講座、14巻、日本化学会 (1978年) 等参照】もしくはそれに準じた方法によって得ることができる。

#### 【0056】

上記各製造方法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

#### 【0057】

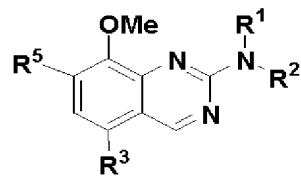
また、化合物 (I) 及びその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第1表に示す。

#### 【0058】

【表 1】

第 1 表 (1)

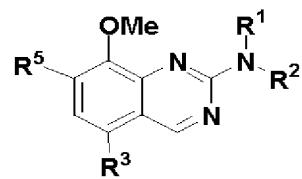


化合物番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
1	NH <sub>2</sub>		Br
2	NH <sub>2</sub>		Br
3	NH <sub>2</sub>		Br
4	NMe <sub>2</sub>		Br
5	NMe <sub>2</sub>		Br
6	NMe <sub>2</sub>		Br
7	NEt <sub>2</sub>		Br
8	NHMe		Br
9	NHMe		Br
10	NHMe		Br

【0059】

【表 2】

第 1 表(2)



化合物番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
11	NH <sub>2</sub>		
12	NH <sub>2</sub>		
13	NH <sub>2</sub>		
14	NMe <sub>2</sub>		
15	NMe <sub>2</sub>		
16	NMe <sub>2</sub>		
17	NEt <sub>2</sub>		
18	NHMe		
19	NHMe		
20	NHMe		

【0060】

【表 3】

第 1 表(3)

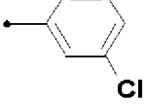
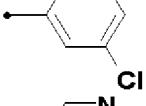
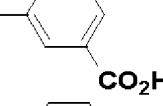
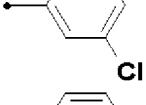
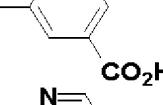
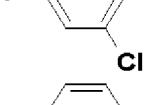
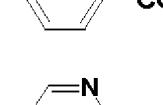
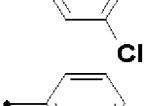
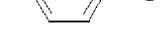
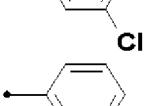
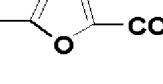
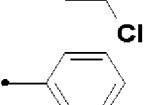
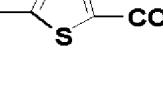
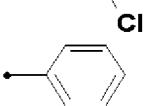
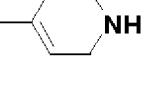
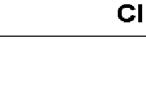


化合物番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
21	NMe <sub>2</sub>		
22	NH <sub>2</sub>		
23	NH <sub>2</sub>		
24	NMe <sub>2</sub>		
25	NEt <sub>2</sub>		
26	NHMe		
27	NH <sub>2</sub>		
28	NMe <sub>2</sub>		
29	NH <sub>2</sub>		
30	NMe <sub>2</sub>		
31	NEt <sub>2</sub>		
32	NEt <sub>2</sub>		
33	NH <sub>2</sub>		
34	NMe <sub>2</sub>		
35	NHMe		

【0 0 6 1】

【表4】

第1表(4)

化合物番号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
36	NMe <sub>2</sub>		
37	NMe <sub>2</sub>		
38	NEt <sub>2</sub>		
39	NMe <sub>2</sub>		
40	NMe <sub>2</sub>		
41	NMe <sub>2</sub>		
42	NMe <sub>2</sub>		
43	NMe <sub>2</sub>		
44	NMe <sub>2</sub>		

## 【0062】

次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

## 試験例：組み換えヒトPDE-IV阻害試験

ヒトPDEのcDNA(HSPDE4A)を、HL-60細胞より単離した。予想されるアミノ酸配列は、ボルガー(Bolger G.)ら【モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol.)、1993年、13巻、p. 6558】の報告した配列(HSPDE4A4)と同一である。この組み換えタンパク質を、Sf9昆虫細胞を用いて発現させた。PDE活性は、Kincid R. L. 及びManganiello V. C. の方法【メソッズ・イン・エンザイモロジー(Method. Enzymol.)、1988年、159巻、p. 457】に従い、次の二段階過程により測定した。基質には[<sup>3</sup>H]cAMP(最終濃度1 μmol/L)を用い、反応は、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホ

ン酸 (50 mmol/L, pH 7.2)、塩化マグネシウム (1 mmol/L) 及びSoybean trypsin inhibitor (0.1 mg/mL) を含む標準混合液中で行った。反応は酵素の添加により開始し、30 °C で10～30分間インキュベーションした。塩酸により反応を停止し、生成した5'-AMPを5'-ヌクレオチダーゼによって完全に分解した。DEAE-Sephadex A-25でクロマトグラフィーによる処理を行い、溶出した [<sup>3</sup>H]アデノシンをシンチレーションカウンターでカウントした。薬物はDMSOに溶解して添加した (濃度1.7%)。

#### 【0063】

本試験において、化合物12、13、14、15、18、19、20、35、37及び43は、薬物濃度0.1 μmol/Lにおいて50%以上の酵素阻害活性を示した。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物及び人に使用されるものである。

#### 【0064】

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0065】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えは静脈内の非経口を挙げることができる。

投与形態としては、例えは錠剤、注射剤等が挙げられる。

経口投与に適当な、例えは錠剤等は、乳糖、マンニット等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤、安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤等を用いて製造できる。

#### 【0066】

非経口投与に適当な、例えは注射剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなり、例えは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、経口の場合、成人一人当たり0.01 mg～1 g、好ましくは0.05～50 mgを一日一回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人当たり0.001～100 mg、好ましくは0.01～50 mgを一日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

#### 【0067】

以下に、参考例及び実施例により、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例及び参考例に限定されることはない。

参考例及び実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H NMR) は、特に指示がない限りは270 MHzで測定されたものである。またプロトン核磁気共鳴スペクトルにおいて化合物及び測定条件によっては交換性水素が明瞭には観測されないことがあり、塩酸塩の場合は4級窒素原子上の水素が観測される場合がある。尚、brは巾広いシグナルを意味する。

参考例1：6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (化合物a)

ジイソプロピルアミン (22.2 mL, 159 mmol) のTHF (10 mL) 溶液に、-78 °C、アルゴン気流下で1.56 mol/Lのn-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 (93.8 mL, 146 mmol) を加え、その後0 °Cで10分間攪拌した。このLDA-THF溶液を-78 °Cに冷却し、4-ブロモ-2-フルオロアニソール (25.0 g, 122 mmol) のTHF (10 mL) 溶液をゆっくり滴下した。反応液を-78 °Cで30分間攪拌後、同温度でDMF (14.2 mL, 183 mmol) を滴下し、その後室温で1時

間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で洗浄して化合物a(22.8 g, 80%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.91 (s, 3H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 10.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H).

参考例2: 2-アミノ-5-ブロモ-8-メトキシキナゾリン(化合物b)

化合物a(5.82 g, 25.0 mmol)と炭酸グアニジン(4.95 g, 27.5 mmol)をDMA(80 mL)中、145 °Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水を加え析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水、エタノールの順で洗浄し、化合物b(4.37 g, 69%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.87 (s, 3H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (brs, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 256.

参考例3: 5-ブロモ-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物c)

化合物aと1,1-ジメチルグアニジン硫酸塩を用い、参考例2と同様な方法で化合物cを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.35 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

参考例4: 5-ブロモ-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物d)

化合物aと1,1-ジエチルグアニジン硫酸塩を用い、参考例2と同様な方法で化合物dを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.80 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H).

参考例5: 5-ブロモ-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物e)

化合物aとメチルグアニジン塩酸塩を用い、参考例2と同様な方法で化合物eを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.15-3.17 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.49 (brs, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

参考例6: 2-アミノ-8-メトキシ-5-フェニルキナゾリン(化合物f)

化合物b(4.37 g, 17.2 mmol)、フェニルホウ酸(2.52 g, 20.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(994 mg, 0.860 mmol)、炭酸ナトリウム(3.65 g, 34.4 mmol)、ジオキサン(40 mL)及び水(20 mL)の混合物をアルゴン気流下、3時間加熱還流した。室温まで放冷後、水を加え析出した結晶をろ取し、水、エタノールの順で洗浄し、化合物f(3.92 g, 91%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.91 (s, 3H), 6.95 (brs, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.54 (m, 5H), 8.86 (s, 1H).

参考例7: 2-アミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物g)

化合物bと3-ニトロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物gを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.09 (s, 3H), 5.40 (brs, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.96 (s, 1H).

参考例8: 2-アミノ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物h)

化合物bと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物hを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.07 (s, 3H), 5.46 (brs, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 9.02 (s, 1H).

参考例9: 2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物i)

化合物cと3-ニトロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物iを合成した

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.35 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 7.07 (s, 2H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 8.25-8.33 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

参考例10: 5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物j)  
化合物cと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物jを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.34 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 4H), 9.01 (s, 1H).

参考例11: 5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物k)  
化合物cと3-シアノフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物kを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.35 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.74-7.75 (m, 1H), 8.92 (s, 1H).

参考例12: 2-ジエチルアミノ-8-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物l)

化合物d (1.02 g, 3.29 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (919 mg, 3.62 mmol)、ジクロロ(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム (131 mg, 0.16 mmol)、酢酸カリウム (969 mg, 9.87 mmol) 及びジオキサン (20 mL) の混合物をアルゴン気流下、2時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、有機層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:19)で精製し、化合物l (1.05 g, 89%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.38 (s, 12H), 3.80 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

参考例13: 5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物m)

化合物lと3-クロロ-5-トリフルオロメタンスルホキシピリジンを用い、参考例6と同様な方法で化合物mを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.80 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).

参考例14: 5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物n)

化合物eと3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物nを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.90-2.92 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 3H), 8.84 (s, 1H).

参考例15: 5-(3-シアノフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノキナゾリン(化合物o)

化合物eと3-シアノフェニルホウ酸を用い、参考例6と同様な方法で化合物oを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.15-3.17 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.43 (brs, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.74 (m, 4H), 8.91 (s, 1H).

参考例16: 8-メトキシ-2-メチルアミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物p)

化合物eを用い、参考例12と同様な方法で化合物pを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.38 (s, 12H), 3.14-3.16 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.33-5.34 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H).

参考例17: 5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化

## 化合物q)

化合物pと3-クロロ-5-トリフルオロメタンスルホキシピリジンを用い、参考例6と同様な方法で化合物qを合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.17 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.46 (brs, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.95 (brs, 1H).

### 【実施例1】

#### 【0068】

2-アミノ-7-ブロモ-8-メトキシ-5-フェニルキナゾリン（化合物1）

化合物f (500 mg, 1.99 mmol) を酢酸 (10 mL) に懸濁し、臭素 (2.00 mL, 3.90 mmol) を加え、60 °Cで30分間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、飽和重曹水を加え析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水、エタノールの順で洗浄し、化合物1 (381 mg, 58%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.94 (s, 3H), 7.09 (brs, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 3H), 8.34 (s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 330, 332.

### 【実施例2】

#### 【0069】

2-アミノ-7-ブロモ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン（化合物2）

化合物gを用い、実施例1と同様な方法で化合物2を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.95 (s, 3H), 7.12 (brs, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.39 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 375, 377.

### 【実施例3】

#### 【0070】

2-アミノ-7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン（化合物3）

化合物hを用い、実施例1と同様な方法で化合物3を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.95 (s, 3H), 7.10 (brs, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 364, 366.

### 【実施例4】

#### 【0071】

7-ブロモ-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン（化合物4）

化合物iを用い、実施例1と同様な方法で化合物4を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.31 (s, 6H), 4.06 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 8.21-8.22 (m, 1H), 8.31-8.36 (m, 1H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 403, 405.

### 【実施例5】

#### 【0072】

7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物5）

化合物jを用い、実施例1と同様な方法で化合物5を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.31 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 392, 394.

### 【実施例6】

#### 【0073】

7-ブロモ-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物6）

化合物kを用い、実施例1と同様な方法で化合物6を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.31 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  383, 385.

### 【実施例 7】

#### 【0074】

7-ブロモ-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物7）

化合物mを用い、実施例1と同様な方法で化合物7を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.23 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 3.76 (q,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.68 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

### 【実施例 8】

#### 【0075】

7-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン（化合物8）

化合物nを用い、実施例1と同様な方法で化合物8を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 2.88-2.89 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56-7.57 (m, 3H), 8.35 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  378, 380.

### 【実施例 9】

#### 【0076】

7-ブロモ-5-(3-シアノフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン（化合物9）

化合物oを用い、実施例1と同様な方法で化合物9を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 2.86-2.88 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.84-7.85 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).

APCIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  369, 371.

### 【実施例 10】

#### 【0077】

7-ブロモ-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン（化合物10）

化合物qを用い、実施例1と同様な方法で化合物10を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.14 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.46 (br, s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.68 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 8.69 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H).

### 【実施例 11】

#### 【0078】

2-アミノ-8-メトキシ-5,7-ジフェニルキナゾリン（化合物11）

化合物1 (200 mg, 0.60 mmol)、フェニルホウ酸 (88 mg, 0.72 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (35 mg, 0.030 mmol)、炭酸ナトリウム (127 mg, 1.20 mmol)、ジオキサン (4 mL) 及び水 (2 mL) の混合物をアルゴン気流下、2時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、水を加え析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水、エタノールの順で洗浄し、化合物11 (137 mg, 70%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.08 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.11-7.29 (m, 11H), 8.83 (s, 1H)

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  328.

### 【実施例 12】

#### 【0079】

2-アミノ-7-(4-カルボキシフェニル)-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン（化合物12）

化合物2を用い、実施例11と同様な方法で化合物12を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 3.98 (s, 3H), 7.10 (brs, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.01-8.02 (m, 1H), 8.14

-8.21 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 12.95 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 417.

### 【実施例 13】

#### 【0080】

2-アミノ-7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン（化合物13）

化合物3を用い、実施例11と同様な方法で化合物13を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.95 (s, 3H), 7.05 (brs, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 406.

### 【実施例 14】

#### 【0081】

7-(4-カルボキシフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン（化合物14）

化合物4を用い、実施例11と同様な方法で化合物14を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.25 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 8.68 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 443.

### 【実施例 15】

#### 【0082】

7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物15）

化合物5を用い、実施例11と同様な方法で化合物15を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.25 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 12.95 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 432.

### 【実施例 16】

#### 【0083】

7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物16）

化合物6を用い、実施例11と同様な方法で化合物16を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.25 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 425.

### 【実施例 17】

#### 【0084】

7-(4-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物17）

化合物7を用い、実施例11と同様な方法で化合物17を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 3.73 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.98 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 463.

### 【実施例 18】

#### 【0085】

7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物18)

化合物8を用い、実施例11と同様な方法で化合物18を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.92-2.93 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.52 (brs, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H).  
APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 420.

### 【実施例19】

#### 【0086】

7-(4-カルボキシフェニル)-5-(3-シアノフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物19)

化合物9を用い、実施例11と同様な方法で化合物19を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.90-2.92 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H).  
APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 411.

### 【実施例20】

#### 【0087】

7-(4-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物20)

化合物10を用い、実施例11と同様な方法で化合物20を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.93 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (brs, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (brs, 1H), 12.96 (brs, 1H).  
APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 421.

### 【実施例21】

#### 【0088】

7-{E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]}-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物21)

化合物5 (1.97 g, 5.00 mmol)、アクリル酸エチル (5.41 mL, 50.0 mmol)、酢酸バラジウム (113 mg, 0.500 mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (554 mg, 1.00 mmol)、トリエチルアミン (3.46 mL, 25.0 mmol) 及びDMF (20 mL) の混合物をアルゴン気流下、100 °Cで16時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水を加え析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解し、セライトを通した後、再結晶を行い化合物21 (1.55 g, 75%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.30 (s, 6H), 4.08 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).  
APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 412.

### 【実施例22】

#### 【0089】

2-アミノ-7-{E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]}-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物22)

化合物3を用い、実施例21と同様な方法で化合物22を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.54 (brs, 2H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).  
APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 384.

## 【実施例 23】

### 【0090】

2-アミノ-7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物23)

化合物2を用い、実施例21と同様な方法で化合物23を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 6.77 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.13 (brs, 2H), 7.25 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H), 8.16-8.17 (m, 1H), 8.38-8.42 (m, 2H).

## 【実施例 24】

### 【0091】

7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物24)

化合物6を用い、実施例21と同様な方法で化合物24を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.33 (s, 6H), 4.09 (s, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.35 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 8.49 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.

## 【実施例 25】

### 【0092】

7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物25)

化合物7を用い、実施例21と同様な方法で化合物25を合成した。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 3.78 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 4.08 (s, 3H), 4.20 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.37 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.41 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H).

## 【実施例 26】

### 【0093】

7-[E-[2-(エトキシカルボニル)エテニル]-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-(メチルアミノ)キナゾリン(化合物26)

化合物8を用い、実施例21と同様な方法で化合物26を合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.90-2.92 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 8.39 (brs, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  398.

## 【実施例 27】

### 【0094】

2-アミノ-7-[E-(2-カルボキシエテニル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン(化合物27)

化合物22 (200 mg, 0.521 mmol) をTHF (6 mL) 及びメタノール (6 mL) に溶解し、5% 水酸化リチウム水溶液 (6 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を2 mol/L 塩酸で中和した後、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を水で洗浄し、化合物27 (166 mg, 90%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 4.00 (s, 3H), 6.60 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.20 (brs, 2H), 7.23 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 8.37 (s, 1H).

APCIMS m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.

## 【実施例 28】

### 【0095】

7-[E-(2-カルボキシエテニル)]-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物28）

化合物21を用い、実施例27と同様な方法で化合物28を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.23 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 6.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.45 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 384.

### 【実施例29】

#### 【0096】

2-アミノ-7-[E-(2-カルボキシエテニル)]-8-メトキシ-5-(3-ニトロフェニル)キナゾリン（化合物29）

化合物23を用い、実施例27と同様な方法で化合物29を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4.01 (s, 3H), 6.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.14-8.15 (m, 1H), 8.37-8.42 (m, 2H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 365.

### 【実施例30】

#### 【0097】

7-[E-(2-カルボキシ)エテニル]-5-(3-シアノフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物30）

化合物24を用い、実施例27と同様な方法で化合物30を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.23 (s, 6H), 4.03 (s, 3H), 6.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 375.

### 【実施例31】

#### 【0098】

7-[E-(2-カルボキシ)エテニル]-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物31）

化合物25を用い、実施例27と同様な方法で化合物31を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.16 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 3.71 (q, J = 6.5 Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 6.66 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.33 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 413.

### 【実施例32】

#### 【0099】

7-(2-カルボキシエチル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物32）

工程1

化合物25 (150 mg, 0.34 mmol) をエタノール (1.5 mL) 及びTHF (1.5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (38 mg, 1.0 mmol) を加え、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン=1:3) で精製し、7-(2-エトキシカルボニルエチル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (39 mg, 26%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 2.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.64 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J

= 2.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

## 工程2

工程1で得られた化合物を用い、実施例27と同様な方法で化合物32を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 415.

## 【実施例33】

### 【0 1 0 0】

2-アミノ-7-(2-カルボキシエチル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン（化合物33）

化合物22を用い、実施例32と同様な方法で化合物33を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.85 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 356.

## 【実施例34】

### 【0 1 0 1】

7-(2-カルボキシエチル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物34）

化合物21を用い、実施例32と同様な方法で化合物34を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 8.50 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 386.

## 【実施例35】

### 【0 1 0 2】

7-(2-カルボキシエチル)-5-(3-クロロフェニル)-8-メトキシ-2-メチルアミノキナゾリン（化合物35）

化合物26を用い、実施例32と同様な方法で化合物35を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.41-2.47 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 372.

## 【実施例36】

### 【0 1 0 3】

7-カルボキシメチル-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン（化合物36）

## 工程1

化合物5 (393 mg, 1.00 mmol)、アリルトリブチルスズ (0.372 mL, 1.20 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (58 mg, 0.050 mmol) 及びジオキサン (5 mL) の混合物をアルゴン気流下、3時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサンを加えトリチュレーションした後、濾過し7-アリル-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (287 mg, 81%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.20-3.23 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.88-4.95 (m, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.80-5.93 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 354.

### 工程2

工程1で得られた化合物 (280 mg, 0.791 mmol) をTHF (15 mL) 及び水 (3 mL) に溶解し、2.5%四酸化オスミウム水溶液 (0.16 mL, 0.016 mmol) 及び50%メチルモルホリン-N-オキシド水溶液 (0.185 mL, 0.791 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え有機層を抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 30:1) で精製し、5-(3-クロロフェニル)-7-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (140 mg, 46%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.37-2.46 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 3.61-3.68 (1H, m), 3.95 (s, 3H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 8.36 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 388.

### 工程3

工程2で得られた化合物 (128 mg, 0.330 mmol) を酢酸 (3 mL)、メタノール (3 mL) 及び水 (1.5 mL) に溶解し、氷冷下、過ヨウ素酸ナトリウム (85 mg, 0.396 mmol) を加えた。室温で30分間攪拌後、アミド硫酸 (58 mg, 0.594 mmol) 及び亜塩素酸 (42 mg, 0.462 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 10:1) で精製し、化合物36 (65 mg, 53%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.30 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 372.

### 【実施例37】

#### 【0104】

7-(3-カルボキシフェニル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (化合物37)

化合物5と3-カルボキシフェニルボロン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物37を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.25 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.62 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 432.

### 【実施例38】

#### 【0105】

7-(3-カルボキシフェニル)-5-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-ジエチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (化合物38)

化合物7と3-カルボキシフェニルボロン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物38を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 3.73 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.92 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 463.

### 【実施例39】

#### 【0106】

7-(5-カルボキシピリジン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (化合物39)

### 工程1

化合物5を用い、参考例12と同様な方法で5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン (化合

物r)を合成した。

## 工程2

工程1で得られた化合物rと6-クロロニコチン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物39を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.26 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.98 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 435.

## 【実施例4 0】

### 【0 1 0 7】

7-(6-カルボキシピリジン-3-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物40)

化合物rと5-ブロモ-2-カルボキシピリジンを用い、実施例11と同様な方法で化合物40を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.25 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 4H), 7.80 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 435.

## 【実施例4 1】

### 【0 1 0 8】

7-(5-カルボキシフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物41)

化合物rと5-ブロモ-2-フロイル酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物41を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.21 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 5.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 8.44 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 424.

## 【実施例4 2】

### 【0 1 0 9】

7-(5-カルボキシチオフェン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物42)

化合物rと5-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸を用い、実施例11と同様な方法で化合物43を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.22 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 7.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 440.

## 【実施例4 3】

### 【0 1 1 0】

5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシ-7-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キナゾリン(化合物43)

## 工程1

化合物r及び4-トリメタンスルホニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル用い、実施例11と同様な方法で7-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン(化合物s)を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.45 (s, 9H), 1.96 (brs, 2H), 3.32 (brs, 8H), 3.91 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.58 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 8.73 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 495.

## 工程2

工程1で得られた化合物s (900 mg, 1.82 mmol) をジクロロメタン (12 mL) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (6 mL) を加えた。室温で10分間攪拌後、溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、化合物43 (603 mg, 84%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.92-1.94 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.36-3.39 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.62-5.63 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 8.74 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 395.

## 【実施例4 4】

### 【0 1 1 1】

7-(1-カルボキシメチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-8-メトキシキナゾリン (化合物44)

## 工程1

化合物43 (395 mg, 1.00 mmol) をDMF (8 mL) に溶解し、室温で炭酸カリウム (276 mg, 2.00 mmol) 及びブロモ酢酸エチル (0.166 mL, 1.50 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3) で精製し、5-(3-クロロフェニル)-2-ジメチルアミノ-7-(1-エトキシカルボニルメチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-8-メトキシキナゾリン (化合物u) (328 mg, 68%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.04 (brs, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.32 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.56-5.58 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.30-7.31 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 8.74 (s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 481.

## 工程2

工程1で得られた化合物uを用い、実施例27と同様な方法で化合物44を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.32 (brs, 4H), 3.22 (s, 6H), 3.72 (brs, 2H), 3.96 (brs, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.55 (brs, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 453.

## 【実施例4 5】

### 【0 1 1 2】

#### 製剤例1：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

处方	化合物1	20	mg
	ラクトース	143.4	mg
	馬鈴薯デンプン	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	計	200	mg

## 【実施例4 6】

### 【0 1 1 3】

#### 製剤例2：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

处方	化合物7	2	mg
	D-マンニトール	10	mg

塩酸水溶液	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量
注射用蒸留水	適量
計	2.00 mL

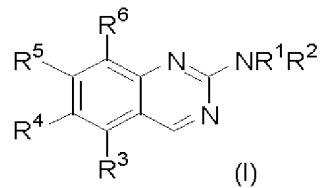
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 PDE-IV阻害作用を有する2-アミノキナゾリン誘導体等を提供すること。

【解決手段】 式 (I)

【化8】



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表し、

R<sup>6</sup>はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩等を提供する。

【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 0 0 1 0 2 9

19900806

新規登録

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

協和醸酵工業株式会社